



## IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re the Application of: V. Mary et al

Serial No.: 09/752,926

Filed: 01 February 2001

For: Novel Therapeutic Application of Enoxaparin

## CERTIFICATE OF MAILING (37 CFR 1.8a)

I hereby certify that this paper (along with any referred to as being attached or enclosed) is being deposited with the United States Postal Service on the date shown below with sufficient postage as first class mail in an envelope addressed to the: Commissioner of Patents and Trademarks, Washington, D.C. 20231.

Date: April 23, 2001Bonnie Stein  
(Type or print name of person mailing paper)Bonnie Stein  
(Signature of person mailing paper)

Honorable Commissioner of Patents and Trademarks  
Washington, DC 20231

**SUBMISSION AND REQUEST FOR ENTRY  
OF PRIORITY PAPERS 37 C.F.R. § 1.55(a)**

Dear Sir:

Applicants submit herewith certified copy of French application(s), 00/00137, (all) filed on January 6, 2000, for which priority is claimed in the above-identified application.

This submission and request for entry is being made to satisfy the requirements under 35 U.S.C. § 119. Please note that no fees are associated with the entry of the priority documents since they are being timely submitted prior to the date the issue fee is due.

Dated: 4/23/01

Respectfully submitted,

Irving Newman  
Irving Newman  
Attorney for Applicant(s)  
Registration No. 22,638

Aventis Pharmaceuticals, Inc.  
Rt. 202-206  
Mailstop EMC-G1  
Bridgewater, N.J. 08807  
Telephone: (908) 231-2785  
Telefax: (908) 231-2626





# BREVET D'INVENTION

## CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

### COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 09 NOV. 2000

Pour le Directeur général de l'Institut  
national de la propriété industrielle  
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

INSTITUT  
NATIONAL DE  
LA PROPRIÉTÉ  
INDUSTRIELLE

SIEGE  
26 bis, rue de Saint Petersburg  
75800 PARIS cedex 08  
Téléphone : 01 53 04 53 04  
Télécopie : 01 42 93 59 30  
<http://www.inpi.fr>





26 bis, rue de Saint Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08  
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 94 86 54

**BREVET D'INVENTION**  
**CERTIFICAT D'UTILITÉ**

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11354\*01

**REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 1/2**

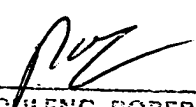
Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 W / 260899

<b>REMISE DES PIÈCES</b> DATE <b>6 JAN 2000</b> LIEU <b>75 INPI PARIS</b>  N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI <b>0000137</b>  DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI <b>06 JAN. 2000</b>		<b>1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE</b> À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE  <b>AVENTIS PHARMA SA</b> Direction Brevets - <b>TRI LEA - 144</b> 20 Avenue Raymond Aron 92165 ANTONY CEDEX	
<b>V s références pour ce dossier</b> (facultatif) ST 00001			
<b>Confirmation d'un dépôt par télécopie</b> <input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie			
<b>2 NATURE DE LA DEMANDE</b>		<b>Cochez l'une des 4 cases suivantes</b>	
Demande de brevet		<input checked="" type="checkbox"/>	
Demande de certificat d'utilité		<input type="checkbox"/>	
Demande divisionnaire		<input type="checkbox"/>	
Demande de brevet initiale		N°	Date
ou demande de certificat d'utilité initiale		N°	Date
Transformation d'une demande de brevet européen		N°	Date
Demande de brevet initiale		N°	Date
<b>3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)</b>  NOUVELLE APPLICATION THERAPEUTIQUE DE L'ENOXAPARINE			
<b>4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ</b> <b>OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE</b> <b>LA DATE DE DÉPÔT D'UNE</b> <b>DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE</b>		Pays ou organisation Date N°  Pays ou organisation Date N°  Pays ou organisation Date N°  <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
<b>5 DEMANDEUR</b>		<input type="checkbox"/> S'il y a d'autres demandeurs, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
Nom ou dénomination sociale		<b>AVENTIS PHARMA SA</b>	
Prénoms			
Forme juridique		SOCIETE ANONYME	
N° SIREN		3 . 0 . 4 . 4 . 6 . 3 . 2 . 8 . 4	
Code APE-NAF		. . .	
Adresse	Rue	20 Avenue Raymond Aron	
	Code postal et ville	92160	ANTONY
Pays		FRANCE	
Nationalité		Française	
N° de téléphone (facultatif)		01 55 71 71 71	
N° de télécopie (facultatif)		01 47 02 50 14	
Adresse électronique (facultatif)			

**BREVET D'INVENTION  
CERTIFICAT D'UTILITÉ**

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 2/2

REMISE DES PIÈCES DATE <b>6 JAN 2000</b> LIEU <b>75 INPI PARIS</b> N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI <b>0000137</b>		Réservé à l'INPI	
<b>Vos références pour ce dossier :</b> <i>(facultatif)</i>		ST 00001	
<b>6 MANDATAIRE</b>			
Nom		MORVAN	
Prénom		Michèle	
Cabinet ou Société		AVENTIS PHARMA SA	
N ° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel		7485	
Adresse	Rue	20 Avenue Raymond Aron	
	Code postal et ville	92165	ANTONY CEDEX
N° de téléphone <i>(facultatif)</i>		01 55 71 72 85	
N° de télécopie <i>(facultatif)</i>		01 55 71 72 91	
Adresse électronique <i>(facultatif)</i>		Michèle.Morvan@Aventis.com	
<b>7 INVENTEUR (S)</b>			
Les inventeurs sont les demandeurs		<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non <b>Dans ce cas fournir une désignation d'inventeur(s) séparée</b>	
<b>8 RAPPORT DE RECHERCHE</b>		Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformati n)	
Établissement immédiat ou établissement différé		<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Paiement échelonné de la redevance		<b>Paiement en trois versements, uniquement pour les personnes physiques</b> <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
<b>9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES</b>		<b>Uniquement pour les personnes physiques</b> <input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention <i>(joindre un avis de non-imposition)</i> <input type="checkbox"/> Requête antérieurement à ce dépôt <i>(joindre une copie de la décision d'admission pour cette invention ou indiquer sa référence) :</i>	
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes			
<b>10 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE</b> (Nom et qualité du signataire)  MORVAN Michèle		<b>VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI</b>   RHONE-POULENC RORER S.A. Fondé de Pouvoir	

**DÉPARTEMENT DES BREVETS**

26 bis, rue de Saint Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

**DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1. / 2..**  
(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W / 260899

<b>V s références pour ce dossier</b> (facultatif)		ST 00001	
<b>N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL</b>			
<b>TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)</b>			
NOUVELLE APPLICATION THERAPEUTIQUE DE L'ENOXAPARINE			
<b>LE(S) DEMANDEUR(S) :</b>			
AVENTIS PHARMA SA 20 Avenue Raymond Aron 92160 ANTONY			
<b>DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).</b>			
<b>Nom</b>		MARY	
<b>Prénoms</b>		Véronique	
<b>Adresse</b>	<b>Rue</b>	6 rue d'Artois	
	<b>Code postal et ville</b>	91130	RIS ORANGIS
<b>Société d'appartenance (facultatif)</b>		RHONE-POULENC RORER S.A.	
<b>Nom</b>		STUTZMANN	
<b>Prénoms</b>		Jean-Marie	
<b>Adresse</b>	<b>Rue</b>	9 rue de l'Arche	
	<b>Code postal et ville</b>	94440	VILLECRESNES
<b>Société d'appartenance (facultatif)</b>		RHONE-POULENC RORER S.A.	
<b>Nom</b>		UZAN	
<b>Prénoms</b>		André	
<b>Adresse</b>	<b>Rue</b>	35 Avenue Victor Hugo	
	<b>Code postal et ville</b>	75116	PARIS
<b>Société d'appartenance (facultatif)</b>		RHONE-POULENC RORER S.A.	
<b>DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (N m et qualité du signataire)</b>		ANTONY, le 6 Janvier 2000  RHONE-POULENC RORER S.A. Fondé de Pouvoir  MORVAN Michèle	

**DÉPARTEMENT DES BREVETS**

26 bis, rue de Saint Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 01-53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

**DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 2. / 2..**

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

08 113 W / 260899

<b>Vos références pour ce dossier</b> (facultatif)		ST 00001	
<b>N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL</b>			
<b>TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)</b>			
NOUVELLE APPLICATION THERAPEUTIQUE DE L'ENOXAPARINE			
<b>LE(S) DEMANDEUR(S) :</b>			
RHONE-POULENC RORER S.A. 20 Avenue Raymond Aron 92160 ANTONY			
<b>DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).</b>			
<b>Nom</b>		WAHL	
<b>Prénoms</b>		Florence	
<b>Adresse</b>	<b>Rue</b>	Chez Mr. Karoby 5 rue de l'Ave Maria	
	<b>Code postal et ville</b>	75004	PARIS
<b>Société d'appartenance (facultatif)</b>		RHONE-POULENC RORER S.A.	
<b>Nom</b>			
<b>Prénoms</b>			
<b>Adresse</b>	<b>Rue</b>		
	<b>Code postal et ville</b>		
<b>Société d'appartenance (facultatif)</b>			
<b>Nom</b>			
<b>Prénoms</b>			
<b>Adresse</b>	<b>Rue</b>		
	<b>Code postal et ville</b>		
<b>Société d'appartenance (facultatif)</b>			
<b>DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)</b>		ANTONY, 1e 6 Janvier 2000	
		<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: inline-block;"> <b>RHONE-POULENC RORER S.A.</b> Fondé de Pouvoir </div>	
		MORVAN Michèle	



## NOUVELLE APPLICATION THERAPEUTIQUE DE L'ENOXAPARINE

La présente invention concerne une nouvelle application thérapeutique de l'énoxaparine.

L'énoxaparine (Lovenox<sup>R</sup>, Clexane<sup>R</sup>) est une héparine de bas poids moléculaire commercialisée pour le traitement prophylactique de la maladie thromboembolique veineuse en chirurgie à risque modéré ou élevé, la prévention de la coagulation du circuit de circulation extra-corporelle au cours de l'hémodialyse, le traitement des thromboses veineuses profondes constituées et en association avec l'aspirine pour le traitement de l'angor instable et de l'infarctus du myocarde sans onde Q à la phase aiguë. L'énoxaparine est également utile dans la prévention et/ou le traitement du trauma du système nerveux central (WO98/53833) et des oedèmes cérébraux (WO98/53834).

Des héparines de bas poids moléculaire ont été testées dans la prévention et/ou le traitement des thromboses veineuses profondes chez des patients présentant une ischémie cérébrale mais aucun effet sur l'ischémie n'a été montré (A. ELIAS et coll., La Revue de Médecine Interne, 1, tome XI, 95-98 (1990); MH. PRINS et coll., Haemostasis, 19, 245-250 (1989); AGG. TURPIE et coll., The Lancet, 523-526 (1987)).

Il a maintenant été trouvé que l'énoxaparine permet de réduire les séquelles ischémiques cérébrales et peut ainsi être utilisée pour le traitement des ischémies cérébrales.

Cette nouvelle utilisation thérapeutique a été déterminée chez le rat selon le protocole suivant :

- Des rats mâles Sprague Dawley (230-250g Iffa Credo) sont nourris et abreuvés ad libitum et maintenus dans un cycle lumière-obscurité de 12 heures. La chirurgie est réalisée sous halothane (1,4% dans un mélange de 70% N<sub>2</sub>O/30% O<sub>2</sub>). Pendant l'anesthésie, la normothermie est maintenue en
- 5 plaçant le rat sous une couverture thermostatée. L'artère carotide commune gauche est isolée et une ligature lâche est mise en place. L'artère cérébrale moyenne gauche est exposée via une craniotomie sous-temporale et un microclamp est placé dans la région proximale de l'artère, immédiatement suivi par la ligature de l'artère carotide. Deux heures plus tard, les animaux
- 10 sont réanesthésiés et la circulation cérébrale est rétablie en enlevant le clamp de l'artère cérébrale moyenne et la ligature de l'artère carotide. Les rats sont alors placés dans leur cage dans une pièce thermostatée à 26-28°C.
- 48 heures après la chirurgie un examen neurologique est réalisé pour
- 15 chaque rat par un examinateur ignorant du traitement. L'échelle neurologique utilisée est décrite dans le tableau 1.

TABLEAU 1

Item		Normal	Déficit
Réflexe d'agrippement	patte antérieure droite	1	0
Réaction de placement			
Perte d'appui	patte antérieure droite	1	0
	patte postérieure droite	1	0
réflexe de redressement			
rotation	côté droit	1	0
	côté gauche	1	0
Postures anormales		Absent	Présent
Flexion patte antérieure droite		1	0
Torsion du corps		1	0
Score neurologique global		7	0

Après l'examen neurologique, les rats sont euthanasiés et leurs cerveaux prélevés. Des coupes sériées de 1,5 mm d'épaisseur sont préparées et colorées par le chlorure de 2,3,5-triphenyltétrazolium (TTC) à 2%. Après 24 heures de post-fixation dans une solution de formaldéhyde à 10%, les aires de lésion (infarct cérébral) sont mesurées aux niveaux cortical et striatal; les volumes sont calculés par intégration des surfaces lésées. Les valeurs sont exprimées en mm<sup>3</sup> (moyenne  $\pm$  E.S.M). L'analyse statistique est effectuée par un test de Mann-Whitney ou par un test de Kruskal-Wallis pour analyse de variance non-paramétrique suivie d'un test de Dunn pour comparaison entre groupes (\* :  $p < 0,05$  , \*\* :  $p < 0,01$  , \*\*\* :  $p < 0,001$  vs groupe contrôle).

Dans l'étude 1, l'énoxaparine est administrée à 12 rats à 1,5 mg/kg iv, 2 heures et 24 heures après le début de l'ischémie. Un groupe contrôle de 10 rats ne reçoit que le véhicule (Soluté physiologique de chlorure de sodium à 0,9%) suivant le même protocole.

Dans l'étude 2, la fenêtre d'opportunité thérapeutique de l'énoxaparine est explorée. Le traitement débute 5 heures après l'ischémie suivi par une seconde administration à 24 heures. Cette étude consiste en un effet-dose d'énoxaparine sur les lésions cérébrales. Les doses étudiées sont 0,5; 1 et 5 1,5 mg/kg iv (9-10 rats par groupe). Un groupe contrôle de 11 rats ne reçoit que le véhicule (Soluté physiologique de chlorure de sodium à 0,9%).

Dans l'étude 3, l'énoxaparine est administrée à 10 rats à 1,5 mg/kg iv, 5 et 24 heures après le début de l'ischémie. Un groupe contrôle de 13 rats ne reçoit que le véhicule (Soluté physiologique de chlorure de sodium à 0,9%).

10 Dans l'étude 4, le protocole est le même que dans les autres études mais l'artère cérébrale moyenne gauche est cautérisée de façon permanente et on ne pratique pas d'occlusion de l'artère carotide gauche. L'énoxaparine est administrée à 13 rats à 1,5 mg/kg iv, 5 et 24 heures après le début de l'ischémie. Un groupe contrôle de 13 rats ne reçoit que le véhicule (Soluté  
15 physiologique de chlorure de sodium à 0,9%).

Les résultats obtenus sont mentionnés dans le tableau 2.

TABLEAU 2

ETUDES		LESION CORTICALE (mm <sup>3</sup> )	SCORE NEUROLOGIQUE échelle de 7 points
Etude 1	groupe contrôle	186 ± 18	1,7 ± 0,3
	groupe énoxaparine		
	2x1,5 mg/kg iv	131 ± 13*	3,1 ± 0,2**
Etude 2	groupe contrôle	203 ± 12	
	groupes énoxaparine		
	2x0,5 mg/kg iv	164 ± 15	
	2x1 mg/kg iv	142 ± 24*	
	2x1,5 mg/kg iv	129 ± 17*	
Etude 3	groupe contrôle	195 ± 12	1,8 ± 0,3
	groupe énoxaparine		
	2x1,5 mg/kg iv	129 ± 16**	3,4 ± 0,3***
Etude 4	groupe contrôle	137 ± 23	1,7 ± 0,2
	groupe énoxaparine		
	2x1,5 mg/kg iv	71 ± 13*	2,9 ± 0,3**

Ces résultats démontrent que

- dans l'étude 1, l'énoxaparine améliore significativement le score neurologique 48 heures après l'ischémie cérébrale et, de plus, réduit significativement la lésion corticale de 30%,
- dans l'étude 2, l'énoxaparine réduit la lésion corticale de 30 % (2x1 mg/kg) et 36 % (2x1,5 mg/kg),

- dans l'étude 3, l'énoxaparine améliore significativement le score neurologique et réduit la lésion corticale de 34 %,

- dans l'étude 4, l'énoxaparine améliore significativement le score neurologique et réduit la lésion corticale de 49%.

5    Aucun problème de saignement n'a été rencontré lors de ces études.

Les médicaments sont constitués par l'énoxaparine sous forme d'une composition dans laquelle il est associé à tout autre produit pharmaceutiquement compatible, pouvant être inerte ou physiologiquement actif. Les médicaments selon l'invention peuvent être employés, de  
10   préférence, par voie intraveineuse ou sous-cutanée.

Les compositions stériles pour administration intraveineuse ou sous-cutanée, sont généralement des solutions aqueuses. Ces compositions peuvent également contenir des adjuvants, en particulier des agents mouillants, isotonisants, émulsifiants, dispersants et stabilisants. La stérilisation peut se  
15   faire de plusieurs façons, par exemple par filtration aseptisante, en incorporant à la composition des agents stérilisants, par irradiation. Elles peuvent également être préparées sous forme de compositions solides stériles qui peuvent être dissoutes au moment de l'emploi dans de l'eau stérile ou tout autre milieu stérile injectable.

20   Comme exemple d'une composition, on peut dissoudre 20 mg d'énoxaparine dans de l'eau distillée en quantité suffisante pour préparer 0,2 ml de solution.

Les doses dépendent de l'effet recherché, de la durée du traitement et de la voie d'administration utilisée; elles sont généralement comprises entre

0,2 mg et 4 mg/kg par jour par voie sous-cutanée soit 14 à 280 mg par jour pour un adulte avec des doses unitaires allant de 5 à 280 mg.

D'une façon générale, le médecin déterminera la posologie appropriée en fonction de l'âge, du poids et de tous les autres facteurs propres au sujet à  
5 traiter.

La présente invention concerne également la méthode de traitement de l'ischémie cérébrale chez l'homme comprenant l'administration d'une quantité efficace d'énoxaparine.

La présente invention concerne également l'utilisation de l'énoxaparine pour  
10 la préparation d'un médicament utile pour le traitement de l'ischémie cérébrale.

## REVENDICATIONS

1 - Utilisation de l'énoxaparine pour la préparation d'un médicament utile

pour le traitement de l'ischémie cérébrale.

2 - Utilisation selon la revendication 1 pour la préparation de médicaments

5 contenant 5 à 280 mg d'énoxaparine.

ORIGINAL